



تأثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی

The Effect of the treatment of vitamin D deficiency in liver enzyme in patients with nonalcoholic fatty liver



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: سید ناصر قائمی ، علی اکبر حاجی آقا محمدی

کلمات کلیدی: ویتامین D، کبد چرب غیر الکلی، آلانین ترانس آمیناز، آسپاراتات ترانس آمیناز



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۲۷۹
عنوان فارسی طرح	تأثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی
عنوان لاتین طرح	The Effect of the treatment of vitamin D deficiency in liver enzyme in patients with nonalcoholic fatty liver
کلمات کلیدی	ویتامین D، کبد چرب غیر الکلی، آلانین ترانس آمیناز، آسپاراتات ترانس آمیناز
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۰۰
ضرورت انجام تحقیق	با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و بیماری کبد چرب در جامعه و ارتباط احتمالی این دو و تأثیری که طبق مطالعات اخیر، ویتامین D، در درمان کبد چرب خواهد داشت، بر آن شدیم تا در این پژوهش میزان تأثیر ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران کبد چرب را بررسی کنیم. در خصوص ارتباط کمبود ویتامین D در پاتوژنز بیماری (NAFLD) و نقش درمان با جایگزینی ویتامین D مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی انجام شده است. با توجه به اینکه کمبود ویتامین D { بعنوان یک آنتی اکسیدان، آنتی فیبروتیک، و نیز با توجه به اثرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی } در پاتوژنز NAFLD میتواند موثر باشد، شاید درمان کمبود ویتامین D در درمان این بیماری شایع کمک کننده باشد. لذا هدف از انجام این مطالعه تعیین تأثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می باشد
هدف کلی	با توجه به اینکه کمبود ویتامین D { بعنوان یک آنتی اکسیدان، آنتی فیبروتیک، و نیز با توجه به اثرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی } در پاتوژنز NAFLD میتواند موثر باشد،

شاید درمان کمبود ویتامین D در درمان این بیماری شایع کمک کننده باشد .. لذا هدف از انجام این مطالعه تعیین تاثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می باشد

خلاصه روش کار
تعداد ۸۰ بیمار که شرایط لازم را داشتند و در سونوگرافی یافته های کبد چرب Increased ALT, داشته و سطح ۲۵OH VIT D آنها کمتر یا مساوی ۳۰ ng/ml (۷۵nmol/l) بود و پس از تکمیل فرم رضایت شخصی آگاهانه به کارآزمایی به صورت تصادفی با روش Balanced – Block Randomisation وارد یکی از دو گروه برای مدت ۱۰ هفته می شوند در انتهای طرح ، کلیه تست های انجام شده در ابتدای شروع طرح از جمله ALT, AST تکرار میشود .

اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
سید ناصر قائمی	مجری	اجراء طرح	دستیاری	nr_arco@yahoo.ca
علی اکبر حاجی آقا محمدی	استاد راهنمای اول	استاد راهنما	فوق تخصص	ahmohammadi@qums.ac.ir
علی باستانی	استاد مشاور	استاد مشاور	فوق تخصص	dr_a_bv@yahoo.com
سیما هاشمی پور	استاد مشاور	استاد مشاور	فوق تخصص	hashemipour.sima@yahoo.com
سونیا اویسی	مشاور آماری	آنالیز آماری	دکتر - PHD	soveisi@razi.tums.ac.ir

اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	<p>بیماران غیر الکلی که کبد چرب در آنها با سونوگرافی و آزمایشات آنزیمی بالا به تشخیص رسیده باشد و سابقه بیماری قبلی کبدی (نظیر هپاتیت، سیروز ، و ...) و یا دیابت و... نداشته باشند و نیز تحت درمان با داروهای خاصی مثلا کورتون یا ضد تشنجه و مولتی ویتامین و .. نباشند ، وارد طرح پژوهشی شده و به دو گروه تصادفی تقسیم میشوند . پس از انجام آزمایشات اولیه (قند و لیپید و عملکرد کبدی) و سونوگرافی از کبد از نظر کبد چرب ، تمام بیماران در ابتدای ورود به طرح قدو وزن آنها اندازه گیری می شود همه بیماران توصیه های عملی و استاندارد شده در مورد تغییر در سبک زندگی و رژیم غذایی را دریافت می کنند(در قالب یک بروشور از پیش طراحی شده) ولی یک گروه ویتامین D و گروه دوم یک داروی بی ضرر دیگر دریافت میکنند زمان اجرای طرح ۱۰ هفته است ، پس از دسته بندی بیماران، موارد بر طبق برنامه زمان بندی شده ارزیابی ایمنی و تحمل پذیری مطالعه دارو مورد پیگیری قرار می گیرند. از بیماران خواسته می شود که در کنار برنامه رژیم غذایی خود دارو ها را نیز استفاده کنند. در طول پیگیری به صورت تلفنی با بیماران تماس تلفنی برقرار شده و وضعیت آن ها بررسی می گردید. به این صورت که: آیا بیمار دارو را درست مصرف می کند؟ بررسی عوارض دارویی در صورت بروز (عدم تحمل دارو، ، بروز مشکلات گوارشی،) بررسی از دست دادن نمونه و عدم تمایل فرد به ادامه درمان. ورود هر یک از بیماران به هر یک از گروههای دارویی تصادفی شده است و</p>

بیماران از ابتدا تا انتهای طرح با پزشک مسئول طرح در ارتباط هستند و هر زمان بیماران قصد خروج از طرح پژوهشی را داشته باشند مجاز به خروج هستند. / در ضمن در انتهای طرح پس از مصرف ده هفته دارو، وزن بیماران دوباره اندازه گیری می شود. همچنین کلیه تست های انجام شده در ابتدای مطالعه شامل سطح لیپید ناشتا خون (Total Chol, TG, HDL, LDL)، آزمایشات مربوط به قند خون (FBS)، تست عملکردی کبد (ALT, AST) و، مجدداً تکرار خواهد شد.

پیشینه طرح	۱-
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	الف-هدف اصلی طرح (General Objective): تاثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی ب - اهداف فرعی ((Specific Objectives: ۱) تعیین ویژگی های دموگرافیک جامعه و گروه های مورد مطالعه و مقایسه آن در دو گروه (مورد= دریافت ویتامین D و رژیم غذایی و کنترل= دریافت رژیم غذایی) ۲. تعیین میانگین سطح سرمی آنزیمهای کبدی، پروفایل لیپیدی، قندی و ویتامین D قبل از شروع درمان ۳. تعیین میانگین تغییرات سطح سرمی آنزیمهای کبدی، پروفایل لیپیدی، قندی و ویتامین D بعد از شروع درمان در ۲ گروه تحت درمان ۴. مقایسه موارد فوق ۵. تعیین میزان تاثیر درمان ویتامین D روی کاهش وزن بیماران تحت درمان ج-اهداف کاربردی (: Applied Objectives) با توجه به اینکه کمبود ویتامین D { بعنوان یک آنتی اکسیدان، آنتی فیبروتیک ، و نیز با توجه به اثرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی { در پاتوژنز NAFLD میتواند موثر باشد ، شاید درمان کمبود ویتامین D در درمان این بیماری شایع کمک کننده باشد .. لذا هدف از انجام این مطالعه تعیین تاثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می باشد. لازم به ذکر است که تاکنون دارو و درمان مورد توافق همگانی برای این بیماری در نظر گرفته نشده است.
فرضیات یا سوالات پژوهشی	میانگین سطح سرمی آنزیمهای کبدی در بیماران NAFLD و کمبود ویتامین D همزمان ، با درمان ویتامین D تغییری میکنند . /
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	ویتامین D، کبد چرب غیر الکلی، آلانین ترانس آمیناز، آسپارات ترانس آمیناز
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده است که در بیماران مراجعه کننده به یک مطب خصوصی و درمانگاه گوارش بیمارستان ولایت و تشخیص NAFLD انجام می شود. بیماران در این مطالعه افراد بالغ دارای NAFLD هستند که با سونوگرافی کبد و افزایش ALT و AST تشخیص داده شده اند و سایر بیماریهای کبدی شامل ویروسی، اتوایمیون و هموکروماتوز و ... ندارند. تمامی سونوگرافی ها و آزمایشات در یک مرکز انجام می گیرد. همچنین تست های مربوط به هپاتیت اتوایمیون و مارکرهای ویروسی نیز قبلاً چک می شوند. موارد خروج از مطالعه عبارتند از: ۱. مصرف الکل بیش از ۲۰ گرم در روز در زنان و یا بیش از ۳۰ گرم در مردان برای حداقل ۳ ماه متوالی طی ۵ سال ۲. بیمارانی که سطح خونی ویتامین D آنها در رنج نرمال (بزرگتر یا مساوی ۳۰ ng/ml ۷۵nmol/lit) باشد ۳. بیمارانی که هپاتیت اتوایمیون، هپاتیت B، هپاتیت C و ویلسون و هموکروماتوز و یا دیگر بیماری های مزمن کبدی را

دارند. ۴. بیمارانی که داروهای ایجاد کننده استئوپاتیت مثل فبیرات، استاتین ها، NSAID, Amiodarone, tamoxifen و داروهای ضد تشنج، مصرف می کنند. ۵. بیماران دارای دیابت قندی اثبات شده تحت درمان دارویی ۶. بیماران دریافت کننده مولتی ویتامین، آمپول ویتامین D در ۶ ماه اخیر، قرص کورتیکواستروئید UDCA، متفورمین، ویتامین C، روی و سلنیوم یا عوامل آنتی اکسیدان دیگر طی سه ماه اخیر / در ابتدای ورود بیماران به طرح قند و وزن آنها اندازه گیری می شود. همچنین یک آزمایش ارزیابی بیوشیمیایی سرم خون که در آن موارد زیر بررسی می شود انجام می شود: - سطح لیپید ناشتا خون (LDL, HDL, Total Chol, TG) - آزمایشات مربوط به قند خون شامل FBS، - تست عملکردی کبد: ALT, AST روش اجرای مطالعه: تعداد ۸۰ بیمار که شرایط لازم را داشتند و در سونوگرافی یافته های کبد چرب Increased liver echogenicity/lipidaccumulation و نیز افزایش آنزیمهای کبدی ALT, AST داشته و سطح ۲۵OH VIT D آنها کمتر یا مساوی ۳۰ ng/ml (۷۵nmol/lit) بود و هیچکدام از شرایط خروج از مطالعه را نداشتند، پس از تکمیل فرم رضایت شخصی آگاهانه به کارآزمایی به صورت تصادفی با روش Balanced - Block Randomisation وارد یکی از دو گروه برای مدت ۱۰ هفته می شوند. بلوک های تصادفی شش تایی با استفاده از نرم افزار Statsdirect تعیین می شود. - گروه شاهد: فقط توصیه های رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی و پلاسبو دریافت می کنند. - گروه مداخله: علاوه بر توصیه های رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی ۵۰۰۰ Unit Pearl VIT D ((هفته ای یکبار به مدت ۱۰ هفته دریافت می کنند. - بیماران از نحوه توزیع دارو اطلاعی ندارند. بیماران پس از مراجعه به پزشک و معاینه توسط وی، جهت دریافت دارو به یکی از همکاران طرح که نقشی در درمان و آنالیز ندارد مراجعه می نمایند و طبق لیست که قبلاً Balanced - Block شده است بیمار در یکی از دو گروه قرار می گیرد و بسته دارو را دریافت می کند. - ملاقات های پیگیری: پس از دسته بندی بیماران، موارد بر طبق برنامه زمان بندی شده ارزیابی ایمنی و تحمل پذیری مطالعه دارو مورد پیگیری قرار می گیرند. از بیماران خواسته می شود که در کنار برنامه رژیم غذایی خود دارو ها را نیز استفاده کنند. تمام بیماران توصیه های عملی و استاندارد شده در مورد تغییر در سبک زندگی و رژیم غذایی را دریافت می کنند (در قالب یک بروشور از پیش طراحی شده). در طول پیگیری به صورت تلفنی با بیماران تماس تلفنی برقرار شده و وضعیت آن ها بررسی می گردید. به این صورت که: - آیا بیمار دارو را درست مصرف می کند؟ - بررسی عوارض دارویی در صورت بروز (عدم تحمل دارو، بروز مشکلات گوارشی،) - بررسی از دست دادن نمونه و عدم تمایل فرد به ادامه درمان در ضمن در انتهای طرح پس از مصرف ده هفته دارو، وزن بیماران دوباره اندازه گیری می شود. همچنین کلیه تست های انجام شده در ابتدای مطالعه شامل سطح لیپید ناشتا خون (LDL, HDL, Total Chol, TG)، آزمایشات مربوط به قند خون (FBS)، تست عملکردی کبد (ALT, AST) و، مجدداً تکرار خواهد شد.

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و بیماری کبد چرب در جامعه و ارتباط احتمالی این دو و تأثیری که طبق مطالعات اخیر ویتامین D در درمان کبد چرب خواهد داشت، در این پژوهش قصد داریم میزان تأثیر ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران کبد چرب را بررسی کنیم. با توجه به اینکه کمبود ویتامین D با توجه به اثرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی و اثرات گسترده دیگر در پاتوژنز NAFLD میتواند موثر باشد، شاید درمان کمبود ویتامین D در درمان این بیماری شایع کمک کننده باشد. لذا هدف از انجام این مطالعه تعیین 'تأثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی' می باشد. لازم به ذکر است

که تاکنون دارو و درمان مورد توافق همگانی برای این بیماری در نظر گرفته نشده است.

ویتامین D، کبد چرب غیر الکلی، آلانین ترانس آمیناز، آسپارات ترانس آمیناز	کلید واژه های فارسی بازنگری شده
	فهرست منابع و مراجع علمی داخلی
<p>Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. <i>Semin Liver Dis</i> ۲۰۰۸; ۲۸: ۳۳۹-۳۵۰. [PMID: ۱۸۹۵۶۲۹۰ DOI: ۱۰.۱۰۵۵/S۰۰۲۸۱۰۹۱۹۷۸] ۲</p> <p>Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. <i>Hepatology</i> ۲۰۰۴; ۴۰: ۱۳۸۷-۱۳۹۵ [PMID: ۱۵۵۶۵۵۷۰ DOI: ۱۰.۱۰۰۲/hep.۲۰۴۶۶] ۳</p> <p>Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. <i>Proc Nutr Soc</i> ۲۰۱۰; ۶۹: ۲۱۱۲-۲۰ [PMID: ۲۰۱۵۸۹۳۹ DOI: ۱۰.۱۰۱۷/S۰۰۲۹۶۶۵۱۱۰۰۰۰۰۳۰] ۴</p> <p>Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. <i>Hepatology</i> ۲۰۱۰; ۵۱: ۶۷۹-۶۸۹ [PMID: ۲۰۰۴۱۴۰۶ DOI: ۱۰.۱۰۰۲/hep.۲۳۲۸۰] ۵</p> <p>Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. <i>Hepatology</i> ۲۰۱۰; ۵۲: ۱۸۳۶-۱۸۴۶ [PMID: ۲۱۰۳۸۴۱۸ DOI: ۱۰.۱۰۰۲/hep.۲۴۰۰۱] ۶</p> <p>Holick MF. Vitamin D deficiency. <i>N Engl J Med</i> ۲۰۰۷; ۳۵۷: ۲۶۶-۲۸۱ [PMID: ۱۷۶۳۴۴۶۲ DOI: ۱۰.۱۰۵۶/NEJMra۰۷۰۵۵۳] ۷</p> <p>Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. <i>Kidney Int</i> ۲۰۱۰; ۷۸: ۱۴۰-۱۴۵ [PMID: ۲۰۱۸۲۴۱۴ DOI: ۱۰.۱۰۳۸/ki.۲۰۱۰.۱۷] ۸</p> <p>Ju SY, Jeong HS, Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> ۲۰۱۴; ۹۹: ۱۰۵۳-۱۰۶۳ [PMID: ۲۴۴۲۳۳۰۹ DOI: ۱۰.۱۲۱۰/jc.۲۰۱۳۳۵۷۷] ۹</p> <p>Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type ۲ diabetes. A systematic review and meta analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> ۲۰۰۷; ۹۲: ۲۰۱۷۲-۲۹ [PMID: ۱۷۳۸۹۷۰۱] ۱۰</p> <p>Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. <i>Ann Intern Med</i> ۲۰۱۰; ۱۵۲: ۳۰۷۳-۳۱۴ [PMID: ۲۰۱۹۴۲۳۷ DOI: ۱۰.۷۳۲۶/۰۰۰۳۴۸۱۹۱۵۲-۵۲۰۱۰۰۳۰۲۰۰۰۰۰۹] ۱۱</p> <p>Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type ۲ diabetes: a systematic review. <i>Eur J Clin Nutr</i> ۲۰۱۱; ۶۵: ۱۰۰۵-۱۰۱۵ [PMID: ۲۱۷۳۱۰۳۵ DOI: ۱۰.۱۰۳۸/ejcn.۲۰۱۱.۱۱۸] ۱۲</p> <p>George PS,</p>	فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and metaanalysis. *Diabet Med* ۲۰۱۲; ۲۹: ۱۳ Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* ۲۰۰۳; ۱۷: ۵۰۹۵۱۱ [PMID: ۱۲۵۵۱۸۴۲ DOI: ۱۰.۱۰۹۶/fj.۰۲-۰۴۲۴fje] ۱۴ Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, Hanley DA, Pittas AG, Tjosvold L, Johnson JA.

Clinical review: Effect of vitamin D supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* ۲۰۱۴; ۹۹: ۳۵۵۱۳۵۶۰ [PMID: ۲۵۰۶۲۴۶۳ DOI: ۱۰.۱۲۱۰/jc.۲۰۱۴۲۱۳۶] ۱۵ Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Metaanalysis: vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* ۲۰۱۳; ۳۸: ۲۴۶۲۵۴ [PMID: ۲۳۷۸۶۲۱۳ DOI: ۱۰.۱۱۱۱/ apt.۱۲۳۷۷]. ۱۶ Moller L, Stodkilde-Jorgensen H, Jensen FT, Jorgensen JOL. Fasting in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by ^۱H-magnetic resonance spectroscopy. *Clinical Science*. ۲۰۰۸; ۱۱۴: ۵۴۷-۵۲. ۱۷ Albano E, Mottaran E, Occhino G, Reale E, Vidali M. Review article: role of oxidative stress in the progression of nonalcoholic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther* ۲۰۰۵; ۲۲ Suppl ۲: ۷۱۷۳ [PMID: ۱۶۲۲۵۴۷۸ DOI: ۱۰.۱۱۱۱/j.۱۳۶۵۲۰۳۶.۲۰۰۵.۰۲۶.۱.X] ۱۸ Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol* ۲۰۱۲; ۵۶:

۹۵۲۹۶۴ [PMID: ۲۲۱۷۳۱۶۸ DOI: ۱۰.۱۰۱۶/j.jhep.۲۰۱۱.۰۸.۰۲۵] ۱۹ Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKKbeta and NF-kappaB. *Nat Med* ۲۰۰۵; ۱۱: ۱۸۳۱۹۰ [PMID: ۱۵۶۸۵۱۷۳ DOI: ۱۰.۱۰۳۸/nm۱۱۶۶] ۲۰ Neyestani TR, Nikooyeh B, AlaviMajd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, Heravifard S, Salekzamani S, Zahedirad M. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type ۲ diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* ۲۰۱۲; ۹۷: ۲۰۰۵۲۰۱۱ [PMID: ۲۲۴۴۲۲۷۷ DOI: ۱۰.۱۲۱۰/jc.۲۰۱۱۳۴۶۵] ۲۱ Jablonski KL,

Jovanovich A, Holmen J, Targher G, McFann K, Kendrick J, Chonchol M. Low 25-hydroxyvitamin D level is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013 Aug 31;23(8):792-8 (22) Barchetta I, Angelico F, Baroni M, Pozzilli P, Morini S, Cavallo M. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC medicine*. 2011 Jul 12;9(1):1 (23) von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2010 Feb 1;103(04):549-55. 24-Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon*. 2012 Aug;12(8):e6-99. PubMed PMID: 23087748. Pubmed Central PMCID: 3475019.

25-Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The Efficacy of Licorice Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytotherapy Research*. 2012 Sep 1;26(9):1381-4. 26-Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease?. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015 Feb 14;21(6):1718. 27-Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Teh ran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(1):29-37 28-Merat S, Yarahmadi S, Tahaghoghi S, Alizadeh Z, Sedighi N, Mansournia N, Ghorbani A, Malekzadeh R. Prevalence of fatty liver disease among type 2 diabetes mellitus patients and its relation to insulin resistance. *Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD)*. 2009;1(2):74-9. 29-Osteoporosis WSGotPaMo. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO, 2003. 30-Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver International*. 2013 Mar 1;33(3):338-52. 31-Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:716404. PubMed PMID:

۳۲۱۹۴۷۳۷. Pubmed Central PMCID: ۳۲۳۸۳۶۱. Epub ۲۰۱۱/۱۲/۲۴. eng. ۳۲-Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. Adv Ther. ۲۰۰۹ Oct;۲۶(۱۰):۸۹۳-۹۰۷. PubMed PMID: ۱۹۹۲۱۱۱۸. Epub ۲۰۰۹/۱۱/۱۹. eng. ۳۳-Uzun MA, Koksall N, Aktas S, Gunerhan Y, Kadioglu H, Dursun N, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. ۲۰۰۹ Aug;۳۹(۸):۸۱۴-۲۱. PubMed PMID: ۱۹۴۷۳۴۳۰. Epub ۲۰۰۹/۰۵/۲۹. eng. ۳۴-۱۶. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. The new england journal of medicine. ۲۰۱۰;۳۶۲:۱۶۷۵-۸۵. ۳۵-Moller L, Stodkilde-Jorgensen H, Jensen FT, Jorgensen JOL. Fasting in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by ^1H -magnetic resonance spectroscopy. Clinical Science. ۲۰۰۸;۱۱۴:۵۴۷-۵۲. ۳۶. Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. Hepatology. ۲۰۱۱;۵۴:۱۳۳-۱۴۴. [PMC free article] [PubMed]

خلاصه نتیجه اجرای طرح
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده
WhatRequirementsAreMet
ملاحظات گروه
ملاحظات ناظر
HomeAddress
WorkPlace

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (Sampling Procedures):
این مطالعه به صورت پایلوت اولیه انجام می شود بر اساس رفرنس (۲۲) با در نظر گرفتن ضریب ریزش ۲۰٪ در هر گروه ۴۰ نفر وارد مطالعه می شوند که در مجموع حجم نمونه برابر با ۸۰ خواهد بود. (بیماران غیر الکلی که کبد چرب در آنها با سونوگرافی و آزمایشات آنزیمی بالا به تشخیص رسیده باشد و سابقه بیماری قبلی کبدی (نظیر هپاتیت، سیروز، و ...) و یا دیابت و ... نداشته باشند و نیز تحت درمان با داروهای خاصی مثلا کورتون یا ضد تشنجه‌ها و مولتی ویتامین و .. نباشند، وارد طرح پژوهشی شده و به دو گروه تصادفی تقسیم میشوند) - This study is a Randomized Controlled clinical trial in ۸۰ NLFD Plas Vit D deficiency to Velayat Hospital, during ۲۰۱۶-۲۰۱۷. Patients recruiting in this study randomly

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری

assigned in Two groups based on Balanced Block Randomization . We have ۲۰ Blocks (AABB – BBAA – ABAB–BABA– BAAB – ABBA) that based on random will be arranged . The control group receives standard care With Plasbo, While the experimental group , receive standard care Plus Vit D . روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها : داده ها پس از جمع آوری و وارد شدن به نرم افزار SPSS ورژن ۲۱ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می گیرند. توصیف داده های با شاخص های میانگین (انحراف معیار) و فراوانی مطلق و نسبی انجام می گردد. نهایتاً داده ها با آزمون Kolmogrov – Smirnov از نظر نرمال بودن بررسی می شود و سپس از آزمون های T-TEST و یا من ویتنی بر حسب مورد جهت مقایسه داده های کمی استفاده می شود. جهت مقایسه داده های کیفی نیز از مربع کای استفاده می گردد. نهایتاً روند تغییرات توسط آزمون Repeated Measurment ANOVA بررسی خواهد شد.

بیان مسأله و بررسی متون

واقع شدن کبد میان روده (the gut) و گردش خون سیستمیک ، بعلاوه نقش سنتتیک آن، سبب شده است که این عضو در برداشت و حذف توکسینها ، آنتی ژنها و نیز عفونتهای خارجی و نیز پاسخ مولکولی موثر نقش کلیدی داشته باشد . به رایج ترین شکل از بیماری مزمن کبدی در جوامع غربی تبدیل شده است. NAFLD بیماری کبد چرب غیر الکلی با شیوع بالاتر از ۳۰٪ (۱-۲) که این آمار از بیماری کبد چرب الکلی و هپاتیت ویرال هم بالاتر است . NAFLD اشاره به فرمی از آسیب کبدی دارد از یک کبد چرب ساده تا استاتوهپاتیت (NASH) ، سیروز و یا حتی هپاتوسلولار کارسینوما قابل پیشرفت است . کبد به طور طبیعی حدود ۵ گرم چربی در هر ۱۰۰ گرم وزن خود دارد هر گاه مقدار چربی بیش از ۵٪ وزن آن افزایش یابد به آن کبد چرب گفته می شود (۲۷). در پاتوژنز (NAFLD) سندرم متابولیک کلیدی ترین عامل است. در انجام این مطالعه از آنجا که به بررسی اثر درمان کمبود ویتامین D بر سطح آنزیمهای کبدی اسپارات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در بیماران کبد چرب غیر الکلی می پردازیم ، لذا به اختصار جهت اطلاعات بیشتر به بیان مطالبی در خصوص ویتامین D می پردازیم .. کمبود ویتامین D یک نقش بسیار مهمی در توسعه و پیشرفت (NAFLD) بازی میکند (۳و ۴) در خصوص ارتباط کمبود ویتامین D در پاتوژنز بیماری (NAFLD) و نقش درمان با جایگزینی ویتامین D مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی انجام شده است . ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که در پوست توسط نور خورشید UVB ۷-دئیدروکلسترول سنتز میشود. در کبد، ویتامین D توسط آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز (CYP۲R۱) به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (OH) ۲۵ [VITD] متابلیزه میشود ، که معمولاً برای ارزیابی وضعیت ویتامین D یک فرد مورد ارزیابی قرار میگیرد . ۲۵ OH VIT D به کلیه منتقل می شود ، جایی که در آن توسط آنزیم ۱A-هیدروکسیلاز متابولیزه میشود و تبدیل به فرم فعال بیولوژیکی (OH) ۲D۱,۲۵ میشود . اعضای هدف ویتامین D : قبلاً نقش فیزیولوژیکی اصلی ویتامین D تنظیم مواد معدنی و هموستاز سیستم اسکلتال در نظر گرفته میشد ولی از چند دهه اخیر نقش ویتامین D در خارج سیستم اسکلتی و هموستاز کلسیم بیشتر عیان شده است . شامل سیستم ایمنی ، سیستم تناسلی ، غدد پستانی . و نیز سیستم آندوکراین (پانکراس – هیپوفیز – کورتکس آدرنال) و مغز و پوست و کبد . که سبب شده است بررسی نقش آن در تنظیم اوتوکراین//پاراکراین و تکثیر و تمایز سلولی و تنظیم سیستم ایمنی بیشتر مورد توجه قرار گیرد . (۶ و ۷) – Vitamin D deficiency – به طور گسترده وقتی غلظت D VIT ۲۵(OH) سرم زیر ۲۰ ng/ml (۵۰ nm/l) باشد ، در نظر گرفته می شود و نارسایی ویتامین D – Vitamin D insufficiency با غلظت

VIT ((OH₂₅ بین ۲۰ و ۳۰ نانوگرم (۵۰-۷۵ nmol/l) در نظر گرفته میشود. ویتامین D کافی Vitamin D sufficiency هم وقتی است که غلظت ((OH₂₅ D VIT سرم بیش از ۳۰ نانوگرم / میلی لیتر (لیتر) ۷۵ nmol) باشد (۲۹) VITAMIN D DEFICIENCY AND NAFLD مقالات متعددی در خصوص ارتباط قوی میان کمبود ویتامین D و سندرم متابولیک (۸ و ۹) و نیز نقش آن در تعدیل ریسک کاردیو متابولیک شامل DM₂ و HTN و بیماری کاردیوواسکولار، منتشر گردیده است. (۱۰) یک مطالعه سیستماتیک اخیر معلوم شد که سطح $(OH)D < 25$ ng/ml با یک کاهش ۴۳٪ ریسک DM₂ در مقایسه با سطح < 14 ng/ml همراه بوده است. (۱۱) در همین مطالعه درمان چایگزینی ویتامین D مقاومت به انسولین را بهبود داده است. در یک مطالعه مشابه دیگر نشان داده شده است که درمان چایگزینی ویتامین D در قیاس با پلاسیبو مقاومت به انسولین را بهبود داده است (۱۲). در حمایت از نقش مفید ویتامین D در DM و مقاومت به انسولین در چند مطالعه روی حیوانات مشخص شد که کمبود ویتامین D در ترشح انسولین از سلول B پانکراسی اختلال ایجاد میکند. (۱۳). در حالی که برعکس در یک متا آنالیز دیگر توسط Seida مطالعه روی ۴۳۴۰۷ بیمار درمان چایگزینی ویتامین D در جلوگیری از ایجاد دیابت در افراد غیر دیابتی و نیز کاهش مقاومت به انسولین در افراد DM₂ تاثیر واضحی نداشت. در هر حال نتایج مختلف در اثر هتروژنتی بین مطالعات و نیز خطای آزمون و دوره کوتاه ارزیابی در مطالعات، محدودیت پیدا میکند. یافتن ارتباط قوی میان NAFLD و چاقی و سندرم متابولیک در سالهای اخیر و نقش بارز ویتامین D در (NAFLD) سبب جلب توجه زیادی نسبت به اثرات ویتامین D شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر مبین آن است که سطح پایین ویتامین D با (NAFLD) ارتباط دارد که توسط روشهای بیوشیمی تصویر برداری و بیوپسی قابل شناسایی است. یافته های متا - آنالیز اخیر نشان دادند که (NAFLD) در کمبود ویتامین D نسبت به گروه کنترل ۲۶٪ شایع تر است. (۱۵) درمان با ویتامین D در پاسخ به درمان آنتی ویرال و نیز کاهش رد پیوند تاثیر دارد. (۳۰) در پاتوژنز (NAFLD) مقاومت به انسولین یک ریسک فاکتور کلیدی است که با تشدید استرس اکسیداتیو و لیپوتوکسیسیتی همراه میشود. در نتیجه تجمع اسید چرب آزاد با یک التهاب مزمن کبدی تداوم میابد که افزایش سیتوکین های التهابی شامل IL-۱B, IL-۶, TNF-a, و افزایش فعالیت سلولهای کوپفر را بدنبال دارد که این واسطه های التهابی قادرند تمام یافته های بافتشناسی NASH را شامل نکرز و آپوپتوز و کموتاکسی PMN و فعالیت سلولهای ستاره ای کبدی را بوجود آورند. از طرفی ادیپونکتین adiponectin که فعالیت ضدالتهابی دارد نشان داده شده است که در کاهش استاتوز در (NAFLD) و کبد چرب غیر الکلی تاثیر دارد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که در میان بیماران دیابتی تیپ ۲ ایرانی انجام شد مشخص شد بیمارانی که روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم ویتامین D برای ۱۲ هفته گرفته بودند واضحاً ادیپونکتین سرمشان افزایش داشت و یک کاهش در ترشح سیتوکین IL-۶ و IL-۱B داشتند. (۲۰) در مطالعه ای که توسط دکتر ملک زاده و همکاران در بیمارستان شریعتی تهران در خصوص شیوع کبد چرب غیر الکلی در میان بیماران دیابت تیپ ۲ و نیز ارتباط آن با مقاومت به انسولین انجام شد، ۱۷۲ بیمار با دیابت مورد ارزیابی قرار گرفتند. از ۱۷۲ بیمار ۹۶ بیمار بر اساس یافته های سونوگرافی کبد چرب داشتند و سطوح BMI, TG آنها بطور واضح بالاتر از گروه غیر کبد چرب بود. (۲۸) مقاومت به انسولین که یک ریسک فاکتور کلیدی در پاتوژنز NAFLD میباشد با تشدید استرس اکسیداتیو و لیپوتوکسیسیتی و در نتیجه، استاتوز کبدی حاصله از تجمع اسید چرب آزاد، با هپاتیت مزمن کبدی همراهی دارد. (۱۸-۱۷) واسطه های پیش التهابی "master switch" موثر در این پروسه با تقوینهای سیتوکاینهای پیش التهابی نظیر IL-۶, IL-۱B, TNF-a و ۱B و فعالیت سلولهای کوپفر در نهایت منجر به ظهور یافته های

هیستولوژیکی NASH شامل کموتاکسی نوتروفیلیا، و فعالیت سلولهای ستاره ای کبد (hepatic stellate cells) (میشود ۱۹۰) در مراحل انتهایی NAFLD، فیبروزیوی که درواقع قوی ترین عامل تعیین کننده مورتالیته میباشد، با تجمع و رسوب اکستراسلولار ماتریکس (ECM) و تخریب ساختار نرمال کبدی در نتیجه پرولیفراسیون سلولی و رسوب کلاژن تیپ یک پیشرفت میکند (۲۲). تاکنون جراحی یا درمان دارویی مناسب خاصی، در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، به طور عمومی پذیرفته نشده است. موارد پیشنهادی غیر از جراحی در درمان شامل: ۱) تغییر سبک زندگی (رژیم غذایی و ورزش) جهت کاهش وزن ۲) درمان دارویی که شامل موارد زیر است: داروهای کاهش دهنده وزن - عوامل خوراکی کاهش دهنده قند خون - Statin ها، ویتامین E و درمان کمبود ویتامین D با خواص آنتی اکسیدان و آنتی پرولیفراتیو و تنظیم سیستم ایمنی ویتامین D، که اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته است. با توجه به این که مقاومت به انسولین نقش مهمی در پاتوژنز بیماری کبد غیر الکلی بازی می‌کند، مطالعات زیادی مصرف حساس کننده های انسولین را به عنوان درمان احتمالی برای این بیماری ارزیابی کرده اند. بیگوآنیدها از قبیل متفورمین و تیاژولیدون ها دو گروه از حساس کننده های انسولین هستند که در انسان مورد مطالعه قرار گرفته اند (۳۱). متفورمین تأثیر حساس کنندگی انسولین خود را از طریق فعال کردن مسیر ۵' آدنوزین مونوفسفات - پروتئین کیناز فعال شده اعمال می‌کند که منجر به افزایش کاتابولیسم گلوکز و لیپید می‌شود. در بیماران مبتلا به کبد چرب، متفورمین ابتدا بر روی موش آزمایشگاهی، مدل حیوانی استئاتوزیس کبدی، آزمایش شد و نشان داده شد که متفورمین هپاتومگالی، استئاتوزیس و ناهنجاری های آلانین ترانسفراز (ALT)) را از طریق کاهش بیان فاکتور نکروز تومور (TNF-α) بهبود می‌دهد که منجر به کاهش تجمع چربی می‌شود (۳۲). اورسودکسی کولیک اسید (UCDA) یک اسید صفراوی ثانویه است که ۳-۰.۱ اسید صفراوی را در انسان تشکیل می دهد. اثر مثبت اورسودکسی کولیک اسید در ترمیم به دنبال برش کبدی گزارش شده است، اما مکانیسم دقیق آن ناشناخته است. پیشنهاد شده است که این اثر یک اثر سرکوب کننده ای ایمنی از قبیل مهار فعالیت سلول های کشنده سی طبیعی است و این اثر اورسودکسی کولیک اسید می‌تواند از طریق واگوتومی شاخه سی کبدی بلوکه شود. به علاوه اورسودکسی کولیک اسید به عنوان عامل دارویی در بیماری کبد چرب استفاده شده است. در بیماری کبد چرب، حساسیت هپاتوسیت ها به اسید های صفراوی آبرز افزایش می‌یابد و این اسید های صفراوی در استرس اکسیداتیو شرکت می‌کنند. اورسودکسی کولیک اسید این اثر را از طریق خواص آبدوست خود کاهش می‌دهد (۳۳). از آن حیث که مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو به عنوان کلیدی با آسیب کبدی بیماران NAFLD مرتبط هستند بنابراین این دو به عنوان هدفی قابل توجه جهت درمان در این بیماران به کار می رود. در مطالعه ای که ساینال در سال ۲۰۱۰ منتشر کرد به اثر بخشی و مقایسه Vitamin E، Proglitazane و پلاسبو پرداخت و دریافت که ویتامین E نسبت به پلاسبو در درمان افراد مبتلا به NAFLD بدون دیابت برتر است ولی منفعتی برای Proglitazane نسبت به پلاسبو در نتایج اولیه دیده نشد. حال آنکه در نتایج ثانویه به نحوی معنادار مفید واقع شده بود (۳۴). مطالعات کنونی در مجموع اشاره بر نقش ویتامین D در پیشگیری از پیشرفت NAFLD دارند. بنابراین کارآزمایی های بالینی که نقش درمان جایگزینی ویتامین D در پیشرفت NAFLD را مورد ارزیابی قرار میدهند مفید خواهند بود. با توجه به مطالب فوق الذکر و همچنین در نظر داشتن این نکته که میزان ناخوشی و مرگ میر در بیماران مبتلا به NAFLD افزایش یافته است (۳۵) شاید بتوان با یافتن روش های درمانی کارآمدتر از بروز و پیشرفت این بیماری جلوگیری نمود. از این حیث هدف مطالعه حاضر مقایسه تاثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب

غیر الکلی تحت برنامه رژیم غذایی می باشد تا شاید با بررسی نتایج اثرات این دارو بر روی بیماری بیماری NAFLD، بتوانیم در جهت پیشگیری و یا درمان موثرتر این بیماری گامی برداریم. بررسی متون: در خصوص تاثیر درمان کمبود ویتامین D در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می توان به موارد زیر اشاره کرد. Low ۲۵

hydroxyvitamin D level is independently associated with alcoholic fatty liver disease ۶۰۷
بیمار NAFLD که بصورت راندوم از نظرسن، جنس، نژاد و فصل اندازه گیری با یکدیگر یکسان - Match - بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. هدف از مطالعه این بود که آیا بین سطوح ۲۵-hydroxyvitamin D و میزان افزایش شیوع NAFLD (که از طریق سونوگرافی تشخیص داده شده بود و از نظر BMI و DM و بیماری زمینه ای کلیوی و کبدی ارزیابی شده بودند) ارتباطی وجود دارد؟. در این مطالعه مشخص شد که ۲۵-hydroxyvitamin D ناکافی (Inadequate) صورت تصاعدی میزان وقوع NAFLD را افزایش میدهد و نتیجه مطالعه اینگونه بوده است: در مقایسه با گروه کنترل، بیماران با NAFLD بصورت بارزی (significantly) سطوح سرمی ۲۵(OH)D پایین تری دارند که مطرح کننده این است که سطوح پایین ۲۵(OH)D میتواند در ایجاد و پیشرفت NAFLD نقش داشته باشد. ۲۱/۲) Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low ۲۵(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver

enzymes. ۲۶۲
بیمار که جهت ارزیابی متابولیک به کلینیک دیابت و متابولیک ارجاع میشدند مورد بررسی قرار گرفتند. NAFLD با اولتراسونوگرافی تشخیص داده میشد و سندرم متابولیک مطابق با کرایتریهای Third Report of National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel

((NCEP/ATPIII)) تعریف و مقاومت به انسولین توسط ارزیابی (Homeostasis Model Assessment (HOMA میشد. Fatty-Liver-Index تعیین میشد و نیز سطح سرمی ۲۵(OH)D با متد کلر متریک colorimetric اندازه گیری میشد. ۱/۲۶۲ فرد مورد مطالعه که توسط سونوگرافی شکمی مورد ارزیابی اولیه قرار گرفته بودند ۱۶۲ نفر NAFLD داشتند و ۱۰۰ نفر آنها NAFLD یا سایر بیماریهای کبدی نداشتند. نتایج مطالعه مشخص کرد بیماران NAFLD سطح سرمی ۲۵(OH)D پایین تری در مقایسه با گروه کنترل Non NAFLD که سطوح ۲۵(OH)D آنها بالای ۲۰ ng/ml بود، داشتند. نتیجه مطالعه مشخص کرد کمبود ویتامین D مستقل از بیماری سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و بیماری دیابت، با NAFLD ارتباط دارد. ۲۲/۲) Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomized , placebo-controlled trial

در یک مطالعه که در مورد تاثیر ویتامین D روی مقاومت به انسولین در نیوزلند انجام شد ۸۱ بیمار با افزایش مقاومت به انسولین مورد ارزیابی قرار گرفتند. به ۴۲ بیمار روزانه ۴۰۰ IU ویتامین D و به ۳۹ بیمار هم برای ۶ ماه پلاسبو تجویز شد. این افراد سطح ویتامین D کمتر از ۵۰ nmol/lit داشتند. در پایان مطالعه و سطح ویتامین ۲۵(OH)D مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت. که بطور بارزی ذر گروه دریافت کننده ویتامین حساسیت به انسولین و HOMA-IR بهبود یافته بود و سطح انسولین ناشتا کاهش یافته بود و بهترین شرایط وقتی بود که سطح ویتامین ۲۵(OH)D به بزرگتر یا مساوی ۸۰ رسیده بود. ۲۳/۴) -آقای دکتر حاجی آقا محمدی و همکارانش در سال ۲۰۱۲ مطالعه ای را به

چاپ رساندند که بر روی ۶۶ بیمار با NAFLD انجام گرفت تا اثر متفورمین، پیوگلیتازون و سیلیمارین را بر روی درمان این بیماری بررسی کنند. بیماران در سه گروه ۲۲ نفره قرار گرفتند و متغیرهای وزن، FBS، پروفایل چربی، ALT، AST، BMI و سطح انسولین قبل و بعد از مداخله، بعد از هشت هفته پیگیری، اندازه گیری شدند. قبل از درمان تفاوت معناداری بین گروه ها در هیچ یک از متغیرها از جمله ایندکس Homeostasis Model Assessment (HOMA) برای مقاومت انسولین، وجود نداشت. بعد از درمان، یک کاهش معنی داری در میانگین میزان FBS، پروفایل لیپید، ALT، AST، سطح انسولین و ایندکس HOMA دیده شد. نتایج نشان دادند که تغییرات ALT و AST در گروه سیلیمارین بیشتر از گروه های دیگر بوده و تفاوت ها بین گروه سیلیمارین و متفورمین معنی دار بود (۲۴).
The Efficacy of Licorice Root Extract in – Decreasing Transaminase Activities in Non-alcoholic Fatty Liver Disease ۵
 آقای دکتر حاجی آقامحمدی و همکاران در مورد تاثیر ریشه لیکوریک در ترانس آمیلازهای کبدی بر روی ۶۶ بیمار NAFLD انجام شد، بیماران دریافت کننده Licorice بطور معنی داری ALT, AST آنها کاهش یافت ولی BMI آنها تغییر محسوسی نداشت (۲۵).
Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease ?
 ۶ – در این مطالعه پلاسبو – کنترل که به منظور بررسی تاثیر ویتامین D در بیماران NAFLD انجام شد و بصورت تصادفی یک گروه از بیماران تحت دریافت IU۵۰۰۰۰ هر ۱۴ روز قرار گرفتند ولی گروه کنترل ویتامین D نمیگرفتند پس از ۴ ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. تفاوت معنی داری در میزان آنزیم کبدی و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) یا گرید استاتوز کبدی که با سونوگرافی اندازه گیری میشد ملاحظه نشد ولی افزایش معنی داری در hsCRP و MDA (malodialdehyde) (که یک مارکر پراکسیداسیون چربی است در گروه دریافت کننده vit d ملاحظه شد. علت این نتیجه منفی شاید بخاطر حجم پایین نمونه (۳۶) و یا دوره نسبتا کوتاه ارزیابی بیماران باشد. مطالعات در سطح وسیع تر شاید در ارزیابی بهتر میزان تاثیر جایگزینی ویتامین D موثر باشد ضمن اینکه اختلاف در تعیین سطح حداقلی >۲۰ VIT D در برابر <۳۰ میتواند در حصول نتیجه بررسی تاثیر گذار باشد (۲۶))



منابع

- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver 1 disease: a global perspective. Semin Liver Dis 2008; 28: 339350 [PMID: 18956290 DOI: 10.1055/s00281091978]
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton 2 JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004; 40: 13871395 [PMID: 15565570 [DOI: 10.1002/hep.20466]
- Moore JB. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic conse 3 quence of obesity and the metabolic syndrome. Proc Nutr Soc 2010 [PMID: 20158939 DOI: 10.1017/S0029665110000030] 211220 :69
- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty 4 liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications /Hepatology 2010; 51: 679689 [PMID: 20041406 DOI: 10.1002 [hep.23280]

- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic 5 fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001] 18361846 :52 ;2010
- :Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 6 [PMID: 17634462 DOI: 10.1056/NEJMra070553] 266281
- :Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D 7 :a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140145 [PMID [DOI: 10.1038/ki.2010.17 20182414
- Ju SY, Jeong HS, Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic 8 syndrome in the general adult population: a doseresponse meta :analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 10531063 [PMID [DOI: 10.1210/jc.20133577 24423309
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, DawsonHughes B. The role of vitamin 9 D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta :analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 20172029 [PMID [17389701
- ,Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K 10 Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin :D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152 PMID: 20194237 DOI: 10.7326/00034819152520100] 307314 [302000009
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a 11 :systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 10051015 [PMID [DOI: 10.1038/ejcn.2011.118 21731035
- George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D 12 :supplementation on glycaemic control and insulin resistance :a systematic review and metaanalysis. *Diabet Med* 2012; 29
- .Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG 13 Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17: 509511 [PMID: 12551842 [DOI: 10.1096/fj.020424fje
- ,Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB 14 .Edwards AL, Hanley DA, Pittas AG, Tjosvold L, Johnson JA Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 35513560 [PMID: 25062463 DOI: 10.1210/jc.20142136]
- Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter 15 :JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Metaanalysis vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol /Ther* 2013; 38: 246254 [PMID: 23786213 DOI: 10.1111 [apt.12377
- Moller L, Stodkilde-Jorgensen H, Jensen FT, Jorgensen JOL. Fasting 16. in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Clinical Science*. 2008;114:547–52
- Albano E, Mottaran E, Occhino G, Reale E, Vidali M. Review 17 article: role of oxidative stress in the progression of nonalcoholic :steatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 7173 [PMID [DOI: 10.1111/j.13652036.2005.02601.x 16225478
- ,Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS 18 Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose

:metabolism in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 56: 952964 [PMID
[DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.025 22173168
,Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J 19
Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from
:hepatic activation of IKKbeta and NFkappaB. *Nat Med* 2005; 11
[PMID: 15685173 DOI: 10.1038/nm1166] 183190
,Neyestani TR, Nikooyeh B, AlaviMajd H, Shariatzadeh N 20
Kalayi A, Tayebinejad N, Heravifard S, Salekzamani S, Zahedirad
M. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified
yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates
systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the
:subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97
[PMID: 22442277 DOI: 10.1210/jc.20113465] 20052011
Jablonski KL, Jovanovich A, Holmen J, Targher G, McFann K, 21
Kendrick J, Chonchol M. Low 25-hydroxyvitamin D level is independently
associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism
and Cardiovascular Diseases*. 2013 Aug 31;23(8):792-8
Barchetta I, Angelico F, Baroni M, Pozzilli P, Morini S, Cavallo M. (22)
Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and
low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum
liver enzymes. *BMC medicine*. 2011 Jul 12;9(1):1
von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation(23)
reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand
who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-
.controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2010 Feb 1;103(04):549-55
Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of -24
metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty
liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon*. 2012
Aug;12(8):e6099. PubMed PMID: 23087748. Pubmed Central PMCID:
.3475019
Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The Efficacy of Licorice-25
Root Extract in Decreasing Transaminase Activities in Non?alcoholic Fatty
Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Phytotherapy
.Research*. 2012 Sep 1;26(9):1381-4
Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty-26
liver disease?. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015 Feb
.14;21(6):1718
Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence 27
of metabolic syndrome in an urban population: Teh ran lipid and glucose
.study
Diabetes Res Clin Pract 2003; 61(1) :29-37
Merat S, Yarahmadi S, Tahaghoghi S, Alizadeh Z, Sedighi N,-28
Mansournia N, Ghorbani A, Malekzadeh R. Prevalence of fatty liver
disease among type 2 diabetes mellitus patients and its relation to insulin
resistance. *Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD)*.
.2009;1(2):74-9

Osteoporosis WSGotPaMo. Prevention and Management of-29
.Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO, 2003
Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic -30
.liver disease. *Liver International*. 2013 Mar 1;33(3):338-52
Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A.-31

The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:716404. PubMed PMID: 22194737. Pubmed Central PMCID: 3238361. Epub 2011/12/24. eng

Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty-32 liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther*. 2009 Oct;26(10):893-907. PubMed PMID: 19921118. Epub 2009/11/19. eng

Uzun MA, Koksai N, Aktas S, Gunerhan Y, Kadioglu H, Dursun N, et-33 al. The effect of ursodeoxycholic acid on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2009 Aug;39(8):814-21. PubMed PMID: 19473430. Epub 2009/05/29. eng

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, 34-16 Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *The new england journal of medicine*. 2010;362:1675-85

Moller L, Stodkilde-Jorgensen H, Jensen FT, Jorgensen JOL. Fasting-35 in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Clinical Science*. 2008;114:547–52

Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty 36 acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology*. [2011;54:133–144. [PMC free article] [PubMed]
